

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗精神病剤
劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ブロナンセリン錠
ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」
ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」
ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」
BLONANSERIN TABLETS「DSEP」

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」：1 錠中ブロナンセリン 2mg ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」：1 錠中ブロナンセリン 4mg ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」：1 錠中ブロナンセリン 8mg
一般名	和名：ブロナンセリン（JAN） 洋名：Blonanserin（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019 年 2 月 15 日 薬価基準収載年月日：2019 年 6 月 14 日 販売開始年月日：2019 年 6 月 14 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2026 年 9 月改訂（第 6 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。
IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	22
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	22
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	22
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	23
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	23
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	23
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	25
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	29
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	30
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	30
1. 剤 形	5	2. 毒性試験	30
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	31
4. 力 価	6	2. 有効期間	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 取扱い上の注意	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7	6. 同一成分・同効薬	31
9. 溶出性	8	7. 国際誕生年月日	31
10. 容器・包装	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	31
11. 別途提供される資材類	12	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	32
12. その他	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
V. 治療に関する項目	13	11. 再審査期間	32
1. 効能又は効果	13	12. 投薬期間制限に関する情報	32
2. 効能又は効果に関連する注意	13	13. 各種コード	32
3. 用法及び用量	13	14. 保険給付上の注意	32
4. 用法及び用量に関連する注意	13	XI. 文 献	33
5. 臨床成績	13	1. 引用文献	33
VI. 薬効薬理に関する項目	17	2. その他の参考文献	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	XII. 参考資料	35
2. 薬理作用	17	1. 主な外国での発売状況	35
VII. 薬物動態に関する項目	18	2. 海外における臨床支援情報	35
1. 血中濃度の推移	18	XIII. 備 考	36
2. 薬物速度論のパラメータ	21	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	36
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21	2. その他の関連資料	37
4. 吸 収	21		
5. 分 布	21		
6. 代 謝	22		
7. 排 泄	22		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブロナンセリン製剤は、ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体に対し強い遮断作用を有する統合失調症の治療剤であり、本邦では 2008 年 4 月に上市されている。

ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」、ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」及びブロナンセリン錠 8mg「DSEP」は、後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2019 年 2 月に承認を取得、2019 年 6 月より販売を開始した。

その後、小児に対する用法及び用量の追加の一部変更承認申請を実施し、2025 年 7 月に承認を取得している。

なお、本剤は後発医薬品として、第一三共エスファ株式会社、東和薬品株式会社、ニプロ株式会社、株式会社陽進堂の 4 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) *In vitro* 受容体結合試験において、ブロナンセリンはドパミン D₂ 受容体サブファミリー (D₂、D₃) 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して親和性を示し、完全拮抗薬として作用した。

(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照)

(2) 重大な副作用として、悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症、肝機能障害、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡が設定されている。

(「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) 錠剤の工夫

- ・ 割線*に印刷がかからによう線の上側に「製品名」、下側に「有効成分の含量」「屋号」を両面印刷し、判別し易くしている (*割線あり：錠 4mg/8mg)。

(「IV.1.(2)製剤の外観及び性状、(3)識別コード」の項を参照)

(2) PTP シートの工夫

- ・ “落ち着きや、周囲の支えによる安心感を抱いて頂けることをイメージした朝顔” をオリジナルシンボルとし、2 錠毎 PTP シート両面に表示している。
- ・ 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠毎の GS1 データバーを表示している。
- ・ ピッチコントロール（定位置印刷）を行い、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別し易くしている。

(3) 個装箱の工夫

- ・ 切り離し可能な製品情報カード（製品名、包装容量、製造番号、使用期限、GS1 データバー）を薬剤棚等、残シート管理に活用することができる。
- ・ 錠剤イメージを掲載し、開封前に錠剤の外観を確認することができる。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

以下の承認条件は解除された。

【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」

ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」

ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」

(2)洋 名

BLONANSERIN TABLETS 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

ブロナンセリン（JAN）

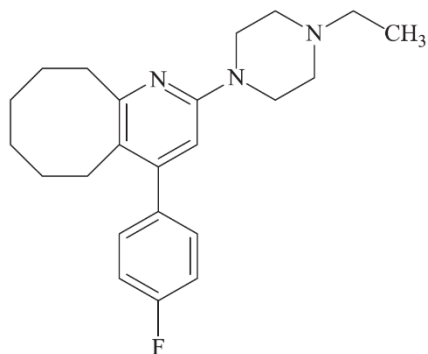
(2)洋 名（命名法）

Blonanserin（JAN、INN）

(3)ステム

セロトニン受容体拮抗薬：-anserin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₃₀FN₃

分子量：367.50

5. 化学名（命名法）又は本質

2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine（JAN）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2)溶解性

酢酸（100）に溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3)吸湿性

該当資料なし

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：123～126℃

(5)酸塩基解離定数

該当資料なし

(6)分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1)剤形の区別

ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」：素錠

ブロナンセリン錠 4mg・錠 8mg 「DSEP」：素錠（割線入）

(2)製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」	素錠	白色			
			6	2.3	65
ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」	素錠 (割線入)				
			7.5	2.3	130
ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」					
			9	3.2	260

(3)識別コード

ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」：ブロナンセリン 2 DSEP

ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」：ブロナンセリン 4 DSEP

ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」：ブロナンセリン 8 DSEP

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」	1 錠中 ブロナンセリン 2mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」	1 錠中 ブロナンセリン 4mg	
ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」	1 錠中 ブロナンセリン 8mg	

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

(3)熱 量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

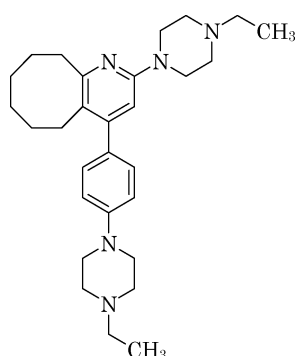
該当しない

4. カ 価

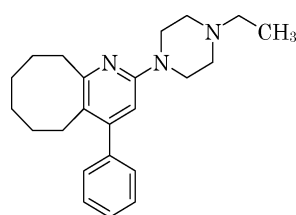
該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

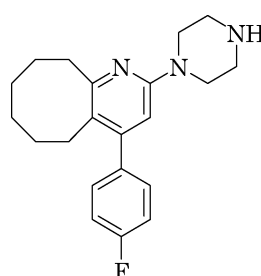
ジピペラジン体



脱フッ素体



脱エチル体

6. 製剤の各種条件下における安定性 ¹⁾

(1)加速条件下での安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、プロナンセリン錠 2mg「DSEP」、プロナンセリン錠 4mg「DSEP」及びプロナンセリン錠 8mg「DSEP」は、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

プロナンセリン錠 2mg「DSEP」、プロナンセリン錠 4mg「DSEP」、プロナンセリン錠 8mg「DSEP」

PTP 包装

試験項目〔規格値〕		40±2℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔白色の素錠〕		適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕		適	適	適	適
純度試験		適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適			適
溶出試験〔pH6.0、50rpm、45 分間、※2〕		適			適
定量〔95.0～105.0%〕※ ³ （平均含有率（%）±C.V.）	錠 2mg	99.4±0.8	100.3±1.0	100.5±0.6	99.9±0.7
	錠 4mg	99.3±0.5	99.6±0.7	99.8±0.8	99.5±0.8
	錠 8mg	100.0±0.6	100.5±1.4	99.7±1.3	100.1±1.4

ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」、ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」

バラ包装

試験項目〔規格値〕		40±2℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔白色の素錠〕		適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕		適	適	適	適
純度試験		適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適			適
溶出試験〔pH6.0、50rpm、45 分間、※2〕		適			適
定量〔95.0～105.0%〕※3 （平均含有率（%）±C.V.）	錠 4mg	99.3±0.5	99.6±0.4	99.2±0.7	99.7±0.6
	錠 8mg	100.0±0.6	100.1±1.1	99.1±0.6	100.0±1.1

※1：波長 234～238nm 及び 311～315nm に吸収の極大

※2：錠2mg、錠4mg：80%以上、錠8mg：80%以上

※3：3Lotの平均値

(2)無包装状態での安定性試験

ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」、ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」及びブロナンセリン錠 8mg「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、純度試験、溶出試験、定量、硬度〕を行った。

試験条件		結 果		
		錠 2mg 「DSEP」	錠 4mg 「DSEP」	錠 8mg 「DSEP」
湿度	25℃、60%RH、100 日、シャーレ、開放	硬度やや低下 (規格内)	硬度やや低下 (規格内)	硬度やや低下 (規格内)
	25℃、75%RH、100 日、シャーレ、開放	硬度やや低下 (規格内)	硬度やや低下 (規格内)	硬度やや低下 (規格内)
光	25℃、60%RH、白色光 120 万 Lux・hr、 近紫外光 200W・h/m ² 、シャーレ、開放	変化なし	変化なし	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性 ²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

(1) プロナセリン錠 2mg 「DSEP」

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、製剤の処方変更水準が A 水準の場合に要求される試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

標準製剤：プロナセリン錠 8mg 「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH6.0 リン酸塩緩衝液

回転数：50rpm

試験時間：2 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85%を越えた時点で終了とすることができる。

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

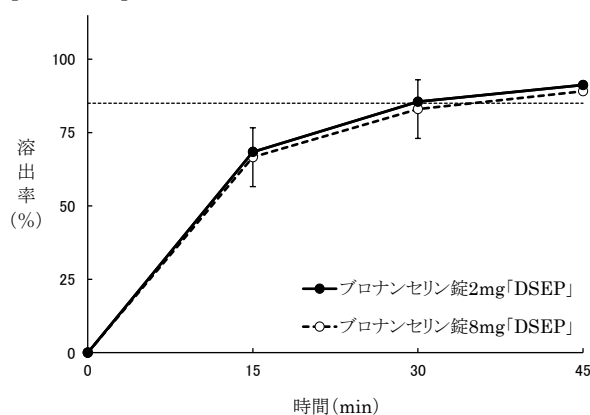
試験結果：プロナセリン錠 2mg 「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、プロナセリン錠 8mg 「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

溶出挙動における同等性（プロナセリン錠 2mg 「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (プロナセリン錠 2mg 「DSEP」の溶出条件)
		プロナセリン錠 2mg 「DSEP」	プロナセリン錠 8mg 「DSEP」	差 (絶対値)		
50rpm	15	68.4	66.6	1.8	適	±10%又は f2 関数 ≥ 50
	30	85.5	83.0	2.5	適	

(溶出曲線)

pH6.0/50rpm



最終比較時点でのブロナンセリン錠 2mg「DSEP」の個々の溶出率（％）

pH6.0/ 50rpm	最終比較時点：30 分			平均溶出率：85.5%			上限：100.5%			下限：70.5%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	89.2	85.3	87.2	85.8	89.8	86.8	85.1	79.4	88.0	83.9	81.4	83.9	

(2)ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、製剤の処方変更水準が A 水準の場合に要求される試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

標準製剤：ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH6.0 リン酸塩緩衝液

回転数：50rpm

試験時間：2 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85%を越えた時点で終了とすることができる。

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。

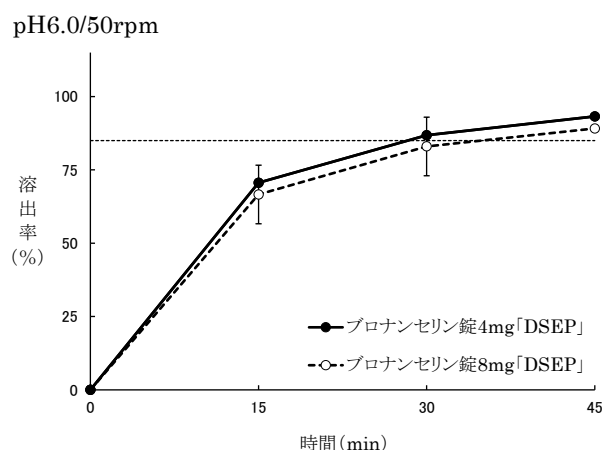
個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

溶出挙動における同等性（ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」の溶出条件)
			ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」	ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」	差 (絶対値)		
50rpm	pH6.0	15	70.6	66.6	4.0	適	±10%又は f2 関数≥50
		30	86.8	83.0	3.8	適	

(溶出曲線)



最終比較時点でのブロナンセリン錠 4mg「DSEP」の個々の溶出率（％）

pH6.0/ 50rpm	最終比較時点：30 分			平均溶出率：86.8％			上限：101.8％			下限：71.8％			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	85.0	89.6	87.6	91.6	86.9	80.2	85.8	89.1	86.2	84.7	85.1	90.1	

(3)ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 精製水

回転数：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）

試験時間：pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85％を越えた時点で終了とすることができる。

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85％以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85％以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15％の範囲にある。

【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85％以上溶出しない場合

規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50％に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9％の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 53 以上である。

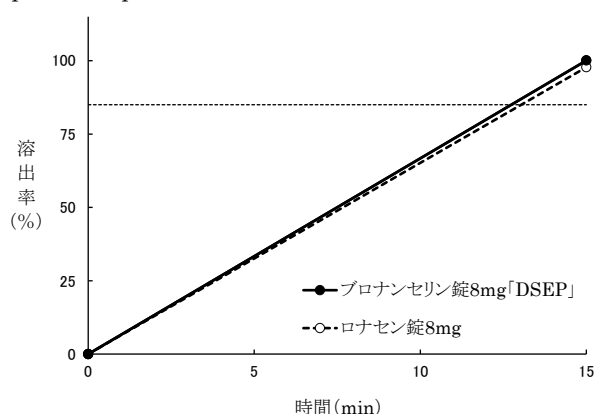
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

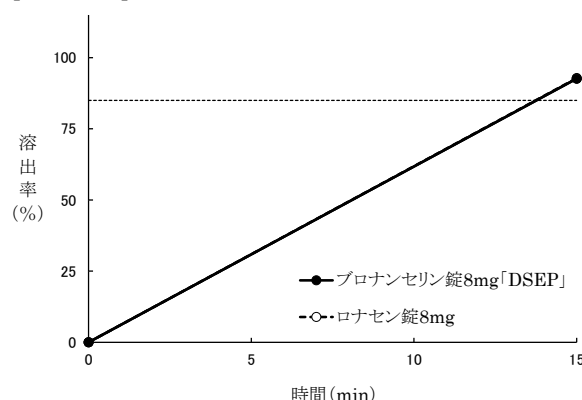
試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率（％）			判定	判定基準 (ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」の溶出条件)
			ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」	ロナセン錠 8mg	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	100.1	97.8	2.3	適	≧85％又は±15％
	pH5.0	15	92.6	92.8	0.2	適	
	pH6.8	15	13.4	13.7	0.3	適	±9％又は f2 関数≧53
		360	14.2	16.4	2.2		
	水	15	17.5	13.6	3.9	適	
		360	28.7	26.8	1.9		

(溶出曲線)

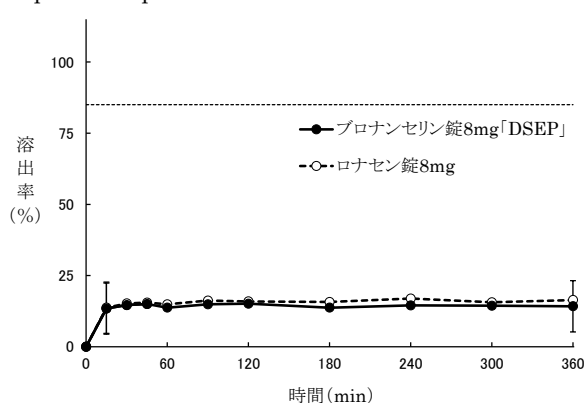
pH1.2/50rpm



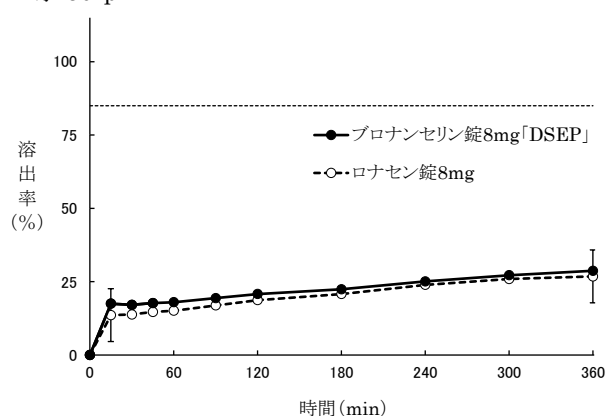
pH5.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包 装

プロナンセリン錠 2mg 「DSEP」 :	(PTP)	100 錠 (10 錠×10)
プロナンセリン錠 4mg 「DSEP」 :	(PTP)	100 錠 (10 錠×10)
	(プラスチックボトル:バラ)	100 錠
プロナンセリン錠 8mg 「DSEP」 :	(PTP)	100 錠 (10 錠×10)
	(プラスチックボトル:バラ)	100 錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

P T P : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
 ピ ロ ー : ポリエチレン・ポリプロピレン・ラミネートフィルム
 個 装 箱 : 紙

バラ包装

ボ ト ル : ポリエチレン
 キ ャ ッ プ : ポリプロピレン
 個 装 箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、原則として 12 歳以上の患者に使用すること。[9.7 参照]

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人にはブロナンセリンとして 1 回 4mg、1 日 2 回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として 1 日 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 24mg を超えないこと。

通常、小児にはブロナンセリンとして 1 回 2mg、1 日 2 回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として 1 日 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 16mg を超えないこと。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 小児において増量する場合には、1 週間以上の間隔をあけて行うこと。1 週間未満で増量した場合の安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

7.2 成人において、ブロナンセリン経皮吸収型製剤から本剤へ切り替える場合には、本剤の用法・用量に従って、1 回 4mg、1 日 2 回食後経口投与より開始し、徐々に増量すること。本剤からブロナンセリン経皮吸収型製剤へ切り替える場合には、次の投与予定時刻に切り替え可能であるが、患者の状態を十分観察すること。切り替えに際しては、ブロナンセリン経皮吸収型製剤の「臨床成績」の項を参考に用量を選択すること。なお、本剤とブロナンセリン経皮吸収型製剤を同時期に投与することにより過量投与にならないよう注意すること。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

成人統合失調症患者（15歳以上）を対象にリスペリドンと対照薬とした二重盲検比較試験及び成人統合失調症患者（16歳以上）を対象にハロペリドールと対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。ブロナンセリン（8～24mg）又は対照薬（リスペリドン 2～6mg 又はハロペリドール 4～12mg）は1日2回に分けて朝食後及び夕食後に8週間経口投与した。最終評価時での陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale ; PANSS）の合計スコア変化量、改善率及び平均1日投与量は次のとおりであった。なお、リスペリドンとの比較試験では PANSS 合計スコア変化量（許容差 -7）、ハロペリドールとの比較試験では改善率（ Δ =10%）を有効性主要評価項目としてブロナンセリンと対照薬との非劣性を検証した。

	リスペリドンとの 比較試験 ³⁾		ハロペリドールとの 比較試験 ^{4), 5)}	
	ブロナンセリン	リスペリドン	ブロナンセリン	ハロペリドール
PANSS 合計スコア変化量 ^{a)} (評価例数)	-11.1±17.3 (156)	-11.5±17.4 (144)	-10.0±18.4 (114)	-7.8±18.2 (111)
薬剤間の差の95%信頼区間	-4.40～3.48		-2.61～7.00	
改善率 (中等度改善以上の例数 /評価例数)	51.0% (79/155)	56.6% (81/143)	61.2% (74/121)	51.3% (60/117)
薬剤間の差の95%信頼区間	-5.7～16.9		-2.7～22.4	
平均1日投与量	16.3mg	4.0mg	15.8mg	8.1mg

a) 平均値±標準偏差

リスペリドンとの比較試験で、ブロナンセリン投与群の副作用発現率は94.9%（148/156例）、主な副作用は血中プロラクチン増加（45.5%）、運動緩慢（35.9%）、不眠症（35.3%）、振戦（30.8%）、アカシジア（28.8%）等であった。ハロペリドールとの比較試験で、ブロナンセリン投与群の副作用発現率は82.2%（106/129例）、主な副作用は振戦（27.9%）、アカシジア（25.6%）等であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

小児統合失調症患者（12～18歳）を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ブロナンセリン 8mg、16mg 又はプラセボを1日2回に分けて朝食後及び夕食後に6週間経口投与したときの、ベースラインから投与6週後の PANSS 合計スコア変化量は次のとおりであった^{6), 7)}。

投与群	例数	PANSS合計スコア		プラセボ群との比較	
		ベースライン	投与6週後における ベースラインからの 変化量 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
		平均値± 標準偏差	最小二乗平均値± 標準誤差		
プラセボ	47	89.8±10.41	-10.6±2.78	—	—
8mg	51	86.5±13.53	-15.3±2.76	-4.7 [-12.49, 3.03]	0.230
16mg	52	88.7±13.81	-20.5±2.71	-9.9 [-17.61, -2.25]	0.012

a) 固定効果を投与群、評価時期、ベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とする MMRM による解析を実施した。

b) 第一段階として、プラセボ群とブロナンセリン併合群（ブロナンセリン 8mg 群と 16mg 群の併合群）の比較を有意水準両側 5%で行い、有意差が認められた場合にのみ、第二段階としてブロナンセリン各用量群とプラセボ群との対比較を有意水準両側 5%で行うことで、検定の多重性を調整した。第一段階のプラセボ群とブロナンセリン併合群との比較における p 値は 0.032 であった。

また、15 歳未満の患者のベースラインの PANSS 合計スコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 85.4 ± 8.35 （14 例）、8mg 群で 81.5 ± 9.87 （16 例）、16mg 群で 86.9 ± 11.80 （16 例）（以降同順）、ベースラインから投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量^{注 1)} [最小二乗平均値（95%信頼区間）] は、-5.1（-15.15, 4.88）、-8.0（-17.56, 1.51）、-26.8（-36.23, -17.43）、プラセボ群との差 [最小二乗平均値（95%信頼区間）] は 8mg 群で -2.9（-16.73, 10.95）、16mg 群で -21.7（-35.42, -7.97）であった。15 歳以上の患者のベースラインの PANSS 合計スコアは、91.7±10.75（33 例）、88.9±14.44（35 例）、89.4±14.71（36 例）、ベースラインから投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量^{注 1)}は、-13.3（-19.73, -6.78）、-18.5（-25.01, -11.92）、-17.6（-24.06, -11.14）、プラセボ群との差は 8mg 群で -5.2（-14.42, 4.01）、16mg 群で -4.3（-13.49, 4.80）であった^{6), 7)}。

注 1) 固定効果を投与群、評価時期、ベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とする MMRM による解析を実施した。

ブロナンセリン投与群の副作用発現率は 8mg 群で 54.9%（28/51 例）、16mg 群で 75.5%（40/53 例）であり、主な副作用はアカシジア（8mg 群、16mg 群の順に以降同様、13.7%、32.1%）、傾眠（13.7%、17.0%）、高プロラクチン血症（9.8%、17.0%）、血中プロラクチン増加（5.9%、13.2%）、振戦（9.8%、9.4%）、ジストニア（2.0%、11.3%）等であった。また、15 歳未満と小児患者全例で副作用発現率に差異は認められなかった^{6), 8)}。

2) 安全性試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.2 国内長期投与試験（成人）

成人統合失調症患者（16 歳以上）を対象に、後期第Ⅱ相臨床試験から継続した長期投与試験(1)⁹⁾、第Ⅲ相臨床試験として長期投与試験(2)^{10), 11)}及び長期投与試験(3)^{12), 13)}の 3 試験を実施した。各試験における改善率の推移、最終評価時の改善率及び平均 1 日投与量は次のとおりであった。

		長期投与 試験 (1) ^{b)}	長期投与 試験 (2) ^{c)}	長期投与 試験 (3) ^{c)}
改善率 (中等度改善以上の 例数/評価例数)	0 週 ^{a)}	3.9% (2/51)	24.6% (15/61)	24.6% (79/321)
	28 週後	75.9% (22/29)	75.0% (36/48)	51.9% (137/264)
	52～56 週後	70.6% (12/17)	86.8% (33/38)	55.5% (86/155)
	最終評価時	60.4% (29/48)	68.3% (41/60)	48.1% (153/318)
平均最終 1 日投与量		14.4mg	12.8mg	13.0mg

a) 前治療抗精神病薬の改善率

b) 1 日 2 回経口投与、投与期間：後期第Ⅱ相臨床試験期間を含め 6 ヶ月以上 1 年 2 ヶ月未満

c) 1 日 2 回経口投与、投与期間：26～56 週間

長期投与試験(1)の副作用発現率は 65.4%（34/52 例）、主な副作用はアカシジア（28.8%）、不眠症（25.0%）、振戦（15.4%）、流涎過多（13.5%）、傾眠（13.5%）、筋骨格硬直（11.5%）、便秘（11.5%）、口渇（11.5%）等であった。

長期投与試験(2)の副作用発現率は 72.1%（44/61 例）、主な副作用はアカシジア（32.8%）、血中プロラクチン増加（29.5%）、振戦（21.3%）、不眠症（18.0%）、傾眠（14.8%）、口渇（14.8%）、運動緩慢（13.1%）等であった。

長期投与試験(3)の副作用発現率は 68.5%（220/321 例）、主な副作用は血中プロラクチン増加（19.9%）、不眠症（17.1%）、アカシジア（16.8%）、振戦（15.9%）、便秘（12.8%）、傾眠（11.5%）等であった。

17.1.4 国内長期投与試験（小児）

国内第Ⅲ相試験から移行した小児統合失調症患者を対象に非盲検継続長期投与試験を実施した。プロナセンリン 4～24mg^{注2)}を適宜増減して1日2回に分けて朝食後及び夕食後に52週間経口投与したときの、長期試験のベースラインから投与52週間までのPANSS合計スコア変化量は次のとおりであった^{14)、15)}。

評価時期	例数	PANSS 合計スコア	ベースラインからの変化量
長期試験のベースライン	106	68.7±16.01	—
12 週後	95	62.0±15.26	-5.6±11.34
28 週後	81	60.3±16.12	-6.7±13.51
52 週後	63	56.1±15.29	-9.7±16.18
最終評価時 (LOCF) ^{a)}	105	62.9±18.82	-6.0±15.77

平均値±標準偏差

a) LOCF : Last observation carried forward

また、15 歳未満（30 例）の患者の長期試験のベースラインの PANSS 合計スコア（平均値±標準偏差）は 67.3±14.06、ベースラインから最終評価時（LOCF）までの PANSS 合計スコア変化量（平均値±標準偏差）は-9.3±11.53 であった。15 歳以上（76 例）の患者の長期試験のベースラインの PANSS 合計スコアは 69.2±16.78、ベースラインから最終評価時（LOCF）までの PANSS 合計スコア変化量は-4.7±17.07 であった^{14)、15)}。

副作用発現率は 65.1%（69/106 例）、主な副作用はアカシジア（17.9%）、振戦（16.0%）、ジストニア（11.3%）、高プロラクチン血症（9.4%）、体重増加（9.4%）、血中プロラクチン増加（9.4%）、傾眠（9.4%）、便秘（5.7%）等であった。また、15 歳未満と小児患者全例で副作用発現率に差異は認められなかった^{14)、16)}。

注 2) 本剤の小児の承認用量は1日 4mg より開始し 8～16mg である。

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

リスペリドン、パリペリドン、ペロスピロン塩酸塩水和物、オランザピン、クエチアピンフマル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

18.1 作用機序

In vitro 受容体結合試験において、ブロナンセリンはドパミン D₂ 受容体サブファミリー (D₂、D₃) 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して親和性を示し、完全拮抗薬として作用した。主要代謝物である N-脱エチル体もドパミン D₂ 受容体サブファミリー (D₂、D₃) 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して親和性を示したが、ドパミン D₂ 受容体への親和性はブロナンセリンの約 1/10 であった。N-脱エチル体はセロトニン 5-HT_{2C} 受容体及び 5-HT₆ 受容体に対しても親和性が認められた。また、ブロナンセリンはアドレナリン α₁、ヒスタミン H₁、ムスカリン M₁ 及び M₃ 等の受容体に対して主作用であるドパミン D₂ 受容体サブファミリー (D₂、D₃) 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への親和性に比べて低い親和性を示し、N-脱エチル体もアドレナリン α₁、ヒスタミン H₁、ムスカリン M₁ 等の受容体に対する親和性は低かった¹⁷⁾⁻²⁰⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

動物実験において、次の薬理作用が認められている。

作用の種類 (動物種、投与経路)	ED あるいは ED ₅₀ (mg/kg)		備考
	ブロナンセリン	ハロペリドール	
条件回避反応抑制作用 単回投与 (ラット、経口) ¹⁷⁾ 反復投与 (ラット、経口) ¹⁷⁾	ED ₅₀ : 0.55 耐性なし	ED ₅₀ : 0.62 耐性なし	抗精神病効果と関連
側坐核内ドパミン投与による運動過多の抑制作用 (ラット、経口) ²¹⁾	ED : 0.3~3	ED : 1、3	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発前頭前皮質自発発火障害の改善作用 (ラット、静脈内) ²¹⁾	ED : 1	—	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用 (ラット、経口) ²²⁾	ED ₅₀ : 0.446	ED ₅₀ : 0.287	陽性症状改善作用の指標
フェンシクリジン誘発無動改善作用 (マウス、経口) ¹⁷⁾	ED : 0.3、1	—	陰性症状改善作用の指標
アポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害改善作用 (ラット、経口) ¹⁷⁾	ED : 0.3~3	ED : 1、3	認知障害改善作用の指標
カタレプシー惹起作用 (ラット、経口) ¹⁷⁾	ED ₅₀ : 16.4	ED ₅₀ : 5.63	急性期錐体外路系副作用の指標
SKF38393 誘発異常口唇運動増強作用 (ラット、経口) ¹⁷⁾	10mg/kg/day で作用なし	ED : 3	慢性期錐体外路系副作用の指標

ED : 作用用量、ED₅₀ : 50%作用用量

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

16.1.1 単回投与（空腹時投与）

（健康成人 8 例、空腹時単回経口投与）²³⁾

投与量 (mg)	T _{max} (hr) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (hr) ^{b)}	AUC _{last} (ng・hr/mL) ^{b)}
4	1.5 (1-3)	0.14±0.04	10.7±9.4	0.91±0.34
8	1.5 (0.5-2)	0.45±0.22	12.0±4.4	2.82±1.38
12	1.5 (1-3)	0.76±0.44	16.2±4.9	6.34±6.34

a)中央値（最小値・最大値）、b)平均値±標準偏差

16.1.2 単回投与（食後投与）

食後単回経口投与における C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は、空腹時投与と比較して、それぞれ 2.68 倍及び 2.69 倍上昇した。また、食後投与時の T_{max} 及び平均滞留時間（MRT）は、空腹時投与に比べて有意に延長したが、消失速度定数（k_{el}）に差は認められなかった²⁴⁾。[14.1.1 参照]

（健康成人 12 例、2mg^{注)} 食後単回経口投与）

投与時期	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	MRT (hr)	k _{el} (1/hr)
空腹時	1.8±0.2	0.06±0.01	0.36±0.05	7.19±0.36	0.16±0.01
食後	3.8±0.5	0.14±0.02	0.83±0.11	9.63±1.17	0.15±0.01

平均値±標準誤差

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人は 1 日 8～24mg を 2 回に分けて、小児は 1 日 4mg より開始し 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与である。

2) 反復投与

16.1.3 反復投与（食後投与）

（健康成人 10 例、1 回 2mg^{注)} 1 日 2 回（朝・夕食後）10 日間反復経口投与）²⁵⁾

T _{max} (hr) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (hr) ^{b)}	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL) ^{b)}
2 (2-2)	0.57±0.19	67.9±27.6	3.22±1.10

a)中央値（最小値・最大値）、b)平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人は 1 日 8～24mg を 2 回に分けて、小児は 1 日 4mg より開始し 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与である。

3) 小児

16.1.4 小児

（小児統合失調症患者（12～18 歳）、1 日 2 回（朝・夕食後）、4～24mg/日^{注)}、反復経口投与）^{6)、14)、26)}

採血直前の 1 回投与量	採血時点	血漿中ブロナンセリン濃度 (ng/mL)		
		6 週	28 週	52 週
4mg	2-4 時間付近	—	0.46±0.26 (14)	—
	トラフ付近	0.25±0.12 (38)	0.29±0.13 (6)	0.19±0.13 (21)
8mg	2-4 時間付近	—	0.79±0.30 (7)	—
	トラフ付近	0.45±0.19 (36)	0.41±0.48 (5)	0.51±0.27 (12)

平均値±標準偏差（例数）

小児統合失調症患者（12～18 歳）にブロナンセリン 4～24mg を 1 日 2 回に分けて朝食後及び夕食後に投与時の血漿中濃度（解析対象：132 例、濃度データ数：347 データ）を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、1 日投与量が 8mg 又は 16mg の患者の $AUC_{24,SS}$ 推定値（平均値±標準偏差）はそれぞれ $9.04 \pm 3.48 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ （42 例）、 $17.7 \pm 9.46 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ （30 例）であった。また、15 歳未満と小児患者全例で薬物動態は類似していた²⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人は 1 日 8～24mg を 2 回に分けて、小児は 1 日 4mg より開始し 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与である。

4) 生物学的同等性試験

〈ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」〉²⁸⁾

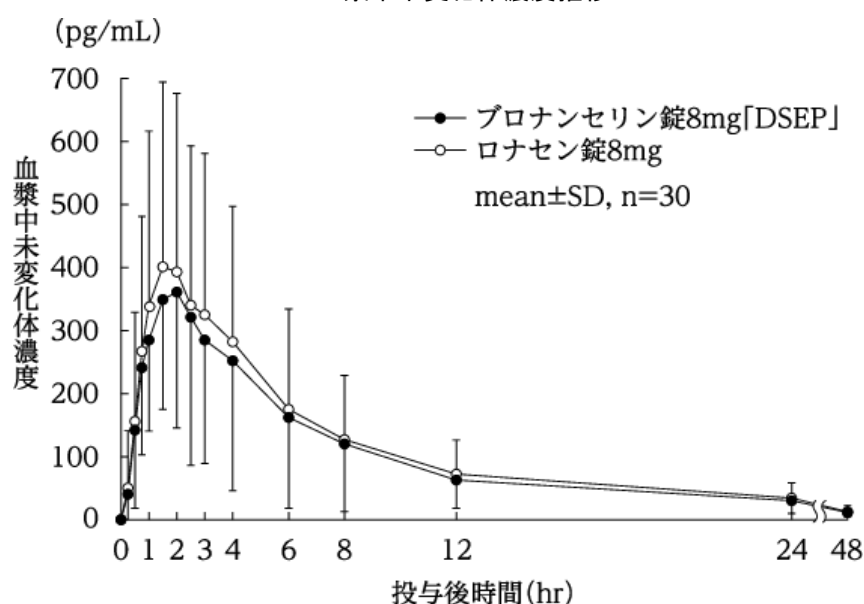
ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」とロナセン錠 8mg をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ブロナンセリンとして 8mg）、健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{\max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (pg·hr/mL)	$C_{\max}$ (pg/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」	3189.1 ± 2096.4	437.8 ± 262.2	1.5 ± 0.6	15.4 ± 3.0
ロナセン錠 8mg	3554.9 ± 2543.6	480.0 ± 318.6	1.6 ± 0.8	14.4 ± 3.8

(mean±SD, n=30)

血漿中未変化体濃度推移



血漿中濃度並びに AUC、 $C_{\max}$ 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

5) 含量の異なる錠剤間の生物学的同等性

16.8 その他

ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」及びブロナンセリン錠 4mg「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁾。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

14.1.1 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。[16.1.2 参照]

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」および「VIII.11.適用上の注意」の項を参照

16.7.2 グレープフルーツジュース併用時の薬物動態

(健康成人 12 例にブロナンセリン 2mg^{注)}を朝食後投与) ^{29), 30)} [10.2 参照]

	T _{max} (hr) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (hr) ^{b)}	AUC _{last} (ng・hr/mL) ^{b)}
単独投与時	2 (1-3)	0.22±0.13	12.3±11.7	1.73±0.96
併用投与時 ^{c)}	2.5 (1-6)	0.39±0.25	15.7±8.7	3.17±1.71

a)中央値（最小値-最大値）、b)平均値±標準偏差

c)ブロナンセリン投与 60 分前及び投与時にグレープフルーツジュース 200mL を摂取

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人は 1 日 8～24mg を 2 回に分けて、小児は 1 日 4mg より開始し 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与である。

「VII.7.相互作用」の項を参照

2) 併用薬の影響

16.7.1 エリスロマイシン併用時の薬物動態

(健康成人 12 例にブロナンセリン 2mg^{注)}を朝食後投与) ^{31), 32)} [10.2 参照]

	T _{max} (hr) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (hr) ^{b)}	AUC _{last} (ng・hr/mL) ^{b)}
単独投与時	2 (1-3)	0.26±0.11	14.9±8.5	1.94±1.03
併用投与時 ^{c)}	3 (2-3)	0.63±0.24	27.0±11.0	4.93±1.65

a)中央値（最小値-最大値）、b)平均値±標準偏差

c)ブロナンセリン投与 7 日前より投与前日までエリスロマイシン 1,200mg/日（分 4）を反復経口投与し、ブロナンセリン投与時はエリスロマイシン 300mg を併用

16.7.3 ケトコナゾール併用時の薬物動態

(健康成人 12 例にブロナンセリン 2.5mg^{注)}を朝食後投与（外国人データ）) ³³⁾ [10.1 参照]

	T _{max} (hr) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (hr) ^{b)}	AUC _{last} (ng・hr/mL) ^{b)}
単独投与時	3 (1-5)	0.32±0.13	20.9±9.0	2.60±1.39
併用投与時 ^{c)}	4.3 (2-5)	4.22±2.05	18.2±5.5	45.17±22.82

a)中央値（最小値-最大値）、b)平均値±標準偏差

c)ブロナンセリン投与 7 日前より投与当日までケトコナゾール 400mg/日反復経口投与

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人は 1 日 8～24mg を 2 回に分けて、小児は 1 日 4mg より開始し 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与である。

「VII.7.相互作用」の項を参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

16.2.1 吸収率

84%（ラット）³⁴⁾

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考；動物（ラット）＞「Ⅷ.6.(6)授乳婦」の項を参照

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

16.3.1 血清蛋白結合率

99.7%以上（*in vitro*、ヒト血清、10ng/mL～2 μg/mL、平衡透析法）³⁵⁾⁻³⁷⁾

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

16.4.2 代謝経路

ブロナンセリンは、ピペラジン環の N-脱エチル化及び N-オキシド化、シクロオクタン環の酸化、これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される³⁸⁾。

16.4.3 代謝酵素

ブロナンセリンは、主として CYP3A4 で代謝されると考えられる³⁹⁾ (*in vitro*)。[10.参照]

(2)代謝に關与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

「VII.5.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

16.4.1 主な代謝産物

N-脱エチル体 (*in vivo* 薬理活性：未変化体の 1/4.4～1/25)⁴⁰⁾

7,8 位の各水酸化体及びこれらのグルクロン酸抱合体³⁸⁾

脳内では、主として未変化体及び N-脱エチル体が認められた (ラット、イヌ、サル)⁴¹⁾。

7. 排泄

16.5.1 排泄経路

尿中及び糞便中⁴²⁾

16.5.2 排泄率

健康成人 6 例に ¹⁴C-ブロナンセリン 4mg を朝食 2 時間後単回投与したとき、尿中及び糞便中には、それぞれ投与放射エネルギーの約 59%及び約 30%が排泄された。尿中に未変化体は認められず、主代謝物として数種類のグルクロン酸抱合体が存在した。また、糞便中には未変化体が少量 (糞便中放射エネルギーの 5%未満) 認められた^{38)、42)} (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕
- 2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- 2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）〔10.1 参照〕
- 2.4 イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボサコナゾール、リトナビルを含む製剤、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、エンシトレルビル、コビシスタットを含む製剤、ロナファルニブ、セリチニブを投与中の患者〔10.1 参照〕
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
- 8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.3 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるので観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤の投与に際しては、あらかじめこれらの副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔9.1.5、11.1.9 参照〕

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者

一過性の血圧降下があらわれることがある。

9.1.2 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者

錐体外路症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させるおそれがある。

9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状が悪化させるおそれがある。

9.1.5 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

血糖値が上昇することがある。[8.4、11.1.9 参照]

9.1.6 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起りやすい。[11.1.1 参照]

9.1.7 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.7 参照]

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(7)小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。
[5.参照]

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しているので、血中濃度が上昇する可能性があり、錐体外路症状等の副作用があらわれやすい。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 [16.4.3 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療、又は 歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝 達麻酔に使用する場合を除く） （ボスミン） [2.3 参照]	アドレナリンの作用を逆転 させ、重篤な血圧降下を起 こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α、β-受容体の刺激剤であり、本 剤の α-受容体遮断作用により、β- 受容体刺激作用が優位となり、血圧 降下作用が増強される。
CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ボリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、 注射剤）（フロリード、オラビ） フルコナゾール（ジフルカン） ホスフルコナゾール（プロジフ） ポサコナゾール（ノクサフィル） リトナビルを含む製剤（ノービア、 カレトラ、パキロビッド） ダルナビル（プリジスタ） アタザナビル（レイアタッツ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） エンシトレルビル（ゾコーバ） コビシスタットを含む製剤（ゲンボ イヤ、プレジコビックス、シムツー ザ） ロナファルニブ（ゾキンヴィ） セリチニブ（ジカディア） [2.4、16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、 作用が増強するおそれがあ る。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口ク リアランスが減少する可能性があ る。外国において、ケトコナゾール （経口剤：国内未発売）との併用に より本剤の AUC が 17 倍、C_{max} が 13 倍に増加したとの報告がある。

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。
中枢神経抑制剤 アルコール	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 ブロモクリプチン 等	相互に作用が減弱することがある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
エリスロマイシン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。エリスロマイシンとの併用により本剤のAUCが2.7倍、 C_{max} が2.4倍に増加したとの報告がある。
グレープフルーツジュース [16.7.2 参照]		本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。グレープフルーツジュースとの併用により本剤のAUC、 C_{max} が1.8倍に増加したとの報告がある。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 クラリスロマイシン シクロスポリン ジルチアゼム 等		本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン 等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を誘導するため、経口クリアランスが増加する可能性がある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（5%未満）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。[9.1.6 参照]

11.1.2 遅発性ジスキネジア（5%未満）

長期投与により、口周囲等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.2.1 参照]

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.6 無顆粒球症、白血球減少（いずれも頻度不明）

11.1.7 肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.7 参照]

11.1.8 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.9 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.5 参照]

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}
過敏症		発疹、湿疹、そう痒	
循環器		血圧低下、起立性低血圧、血圧上昇、心電図異常（QT 間隔の延長、T 波の変化等）、頻脈、徐脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、動悸、心拍数増加、心拍数減少	
錐体外路症状 ^{注1)}	パーキンソン症候群（振戦、筋強剛、流涎過多、寡動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等）（33.5%）、アカシジア（静坐不能）（24.7%）、ジスキネジア（構音障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等）（12.9%）、ジストニア（痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球上転発作、後弓反張等）		
肝臓		AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、ビリルビンの上昇、肝機能異常	脂肪肝
眼		調節障害、霧視、羞明	眼の乾燥
消化器	便秘、食欲不振、悪心	嘔吐、食欲亢進、下痢、上腹部痛、腹痛、胃不快感、腹部膨満感、口唇炎	胃炎、胃腸炎
内分泌	プロラクチン上昇（21.3%）	月経異常、乳汁分泌、射精障害、女性化乳房、勃起不全	
泌尿器		排尿困難、尿閉、尿失禁、頻尿	
精神神経系	不眠（19.6%）、眠気（12.4%）、不安・焦燥感・易刺激性、めまい・ふらつき、頭重・頭痛、興奮	統合失調症の悪化、過鎮静、脱抑制、抑うつ、幻覚・幻聴、妄想、被害妄想、睡眠障害、行動異常、多動、自殺企図、脳波異常、躁状態、意識障害、異常感、しびれ感、会話障害、多弁、緊張、痙攣	攻撃性、悪夢
血液		白血球増加、好中球増加、白血球減少、リンパ球減少、赤血球増加、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、血小板減少、異型リンパ球出現	
その他	倦怠感、口渇、脱力感	発汗、発熱、体重増加、体重減少、胸痛、咳嗽、過換気、鼻漏、鼻出血、多飲、顔面浮腫、嚥下性肺炎、低体温、CK 上昇、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中インスリン上昇、血中リン脂質増加、血糖上昇、BUN 上昇、BUN 減少、血中総蛋白減少、血中カリウム上昇、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリルン陽性、尿糖陽性、尿潜血陽性	浮腫、水中毒、脱毛、糖尿病、血糖低下、上気道感染、鼻咽頭炎、四肢痛

注 1) 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。

注 2) 頻度不明にはブロナンセリン経皮吸収型製剤のみで認められた副作用を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。〔16.1.2 参照〕

14.1.2 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした 17 の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（イヌ）で制吐作用が認められたため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。〔11.1.3 参照〕

15.2.2 げっ歯類（マウス、ラット）に 104 週間経口投与したがん原性試験において、マウス（1mg/kg/日以上）で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット（1mg/kg/日）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項を参照

(2)安全性薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項を参照

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

「Ⅷ.12.その他の注意」の項を参照

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：「XⅢ.2.その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロナセン®錠 2mg、ロナセン®錠 4mg、ロナセン®錠 8mg、ロナセン®散 2%（住友ファーマ株式会社）

同 効 薬：ハロペリドール、リスペリドン、ペロスピロン塩酸塩水和物等

7. 国際誕生年月日

2008 年 1 月 25 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」	2019 年 2 月 15 日	23100AMX00136000	2019 年 6 月 14 日	2019 年 6 月 14 日
ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」		23100AMX00137000		
ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」		23100AMX00138000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量の追加年月日：2025 年 7 月 23 日

効能又は効果	用法及び用量
統合失調症	通常、成人にはブロナンセリンとして 1 回 4mg、1 日 2 回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として 1 日 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 24mg を超えないこと。 通常、小児にはブロナンセリンとして 1 回 2mg、1 日 2 回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として 1 日 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 16mg を超えないこと。

(____ : 追加部分)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号		レセプト電算 処理システム用 コード
ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」	1179048F1019	1179048F1035	1267167010101	(PTP)100 錠(10 錠×10)	622671601
ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」	1179048F2015	1179048F2031	1267174010101 1267174010201	(PTP)100 錠(10 錠×10) (プラスチックボトル:バラ)100 錠	622671701
ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」	1179048F3038	1179048F3038	1267181010101 1267181010201	(PTP)100 錠(10 錠×10) (プラスチックボトル:バラ)100 錠	622671801

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」	(PTP)100 錠	04987081782598	14987081188854	24987081188851
ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」	(PTP)100 錠 (バラ)100 錠	04987081782611 04987081782628	14987081188908 14987081188922	24987081188905 24987081188929
ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」	(PTP)100 錠 (バラ)100 錠	04987081782659 04987081782666	14987081188953 14987081188977	24987081188950 24987081188974

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) 社内資料：溶出性に関する資料
- 3) 三浦貞則：臨床精神薬理 2008；11：297-314
- 4) 村崎光邦：臨床精神薬理 2007；10：2059-2079
- 5) 成人統合失調症患者を対象としたハロペリドール対照試験（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.15）
- 6) 小児統合失調症患者を対象としたプラセボ対照試験（ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 7) 小児統合失調症患者を対象としたプラセボ対照試験（ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.3.6）
- 8) 小児統合失調症患者を対象としたプラセボ対照試験（ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.4.5）
- 9) 成人統合失調症患者を対象とした長期投与試験（1）（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.20）
- 10) 村崎光邦：臨床精神薬理 2007；10：2241-2257
- 11) 成人統合失調症患者を対象とした長期投与試験（2）（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.21、審査報告書）
- 12) 木下利彦：臨床精神薬理 2008；11：135-153
- 13) 成人統合失調症患者を対象とした長期投与試験（3）（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.22、審査報告書）
- 14) 小児統合失調症患者を対象とした長期継続投与試験（ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 15) 小児統合失調症患者を対象とした長期継続投与試験（ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.3.6）
- 16) 小児統合失調症患者を対象とした長期継続投与試験（ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.4.5）
- 17) 采輝昭ほか：臨床精神薬理 2007；10：1263-1272
- 18) ドパミン D₂、D₃ 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する作動作用及び拮抗作用（ロナセンテープ：2019年6月18日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 19) ムスカリン M₃ 受容体への結合親和性（ロナセンテープ：2019年6月18日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 20) N-脱エチル体の薬理作用（*in vitro* 試験）（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 21) Noda Y, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1993；265：745-751
- 22) メタンフェタミン誘発運動過多に対する抑制作用（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 23) 薬物動態試験（単回投与）（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 24) 食事の影響の検討（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.9）
- 25) 薬物動態試験（反復投与）（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 26) 小児統合失調症患者での薬物動態（ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 27) 小児統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析（ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
- 28) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 29) 松本和也ほか：臨床精神薬理 2008；11：901-909
- 30) グレープフルーツジュースとの相互作用試験（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 31) 松本和也ほか：臨床精神薬理 2008；11：891-899
- 32) エリスロマイシンとの薬物相互作用試験（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 33) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.6.13）

- 34) 吸収（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.4.3）
- 35) ヒト血清たん白結合の検討1（ヒト血清、ヒト血清アルブミンおよび α 1-酸性糖蛋白を用いた検討）（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 36) ヒト血清たん白結合の検討2（ブロンランセリンおよび代謝物を用いた検討）（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 37) ヒト血清たん白結合の検討3（各種共存薬物との相互作用の検討）（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 38) 代謝経路（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 39) ヒト代謝 CYP の同定（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 40) 代謝物の薬理作用（*in vivo* 試験）（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 41) 脳内代謝物（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
- 42) ^{14}C 標識体を用いたマスバランス試験（ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1)粉砕

1. 試験目的

ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」の粉砕した錠剤について、①25℃、75%RH、遮光、②白色光 120 万 Lux・hr、近紫外光 200W・h/m² 以上の条件下に保存し、その安定性を検討した。（なお、錠 2mg「DSEP」及び錠 4mg「DSEP」については、有効成分と添加物の組成比が等しい錠 8mg「DSEP」の試験成績をご参照ください。）

2. 試験項目

性状、純度試験、定量

3. 試験結果

加湿条件下においては、試験項目は規格の範囲内であり、曝光条件下においては、40 万 Lux・hr の時点までは、試験項目は規格内であったが、120 万 Lux・hr の時点で純度試験において規格外の結果であったことを確認した。

注)

- ・ 本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
- ・ 製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
- ・ 製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験目的

ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」、錠 4mg「DSEP」及び錠 8mg「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、キャップで閉じ、ディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止した薬品のうち、粉砕可能な錠剤は粉砕又はコーティングを破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様に実験を行う。錠剤の粉砕又はコーティングの破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

- (2) 通過性試験…崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験材料

製 剤 名：ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」、錠 4mg 「DSEP」及び錠 8mg 「DSEP」
 使用器具：ディスペンサー (20mL シリンジ)、経管栄養チューブ (8Fr.)
 使用した水：精製水

4. 試験結果

ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」、錠 4mg 「DSEP」及び錠 8mg 「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、5 分以内に錠剤は崩壊・懸濁した。

また、通過性試験において、8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
水 (約 55℃)		粉碎・破壊→水		通過サイズ
5 分	10 分	5 分	10 分	
○				経管栄養チューブ (8Fr.)

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

- ・懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。
- ・本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。
- ・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

ブロナンセリン錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601